

Tierexperimentelle Untersuchungen
zum Wirkungsmechanismus
hyaluronidasehemmender
Substanzen

von

HERMANN MEDER

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus
hyaluronidasehemmender Substanzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hermann Meder
aus
Aurich/Ostfriesland

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 2. 1961

M e i n e r M u t t e r





Inhaltsverzeichnis

	Seite
Problematik	1
Eigene Versuche	3
Methodik	3
Berechnung der prozentualen Hemmung	14
Statistische Auswertung	15
Diskussion	48
Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	52



Tierexperimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus

hyaluronidasehemmender Substanzen

Problematik.

Mit der gleichen Methodik, wie sie in der vorgelegten Arbeit angewandt wurde, haben M a t h i e s und Mitarbeiter ¹⁻⁸ zeigen können, daß antirheumatisch wirksame Substanzen wie Salizylate, Phenylbutazon, NNR-Hormone und Moorbäder das durch Hyaluronidase ausgelöste Spreading zu hemmen vermögen. Auch wenn man berücksichtigt, daß die Adrenalektomie als solche aus noch nicht näher geklärten Gründen einen Einfluß auf das Spreading ausübt, konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß der hyaluronidasehemmende Effekt entsprechend wirksamer Substanzen bei adrenalektomierten Tieren ausbleibt, nach Hypophysektomie aber erhalten ist. ¹⁻⁸ Untersuchungen der NNR-Aktivität nach Gabe der genannten hyaluronidasehemmenden Stoffe von D o m e n j o z ⁹, M a t h i e s ⁶ und J u n g ¹⁰ haben ergeben, daß diese Substanzen zwar die Nebennierenrinde aktivieren, daß eine Mitwirkung am hyaluronidasehemmenden Effekt jedoch nicht vorliegt. Da andererseits aber die Nebenniere für das Zustandekommen einer hyaluronidasehemmenden Wirkung erforderlich zu sein schien, wurde angenommen, daß eine Nebennierenmarkfunktion vorliegt. Diese Feststellung wurde durch die Ergebnisse von M a t h i e s und Mitarbeiter ^{1,11,12} gestützt, nach denen die Nebennierenmark-Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, sowohl bei intakten als auch adrenalektomierten Ratten ebenfalls eine hyaluronidasehemmende Wirkung entfalten. Ferner stellten M a t h i e s und Mitarbeiter fest, daß die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität der geprüften hyaluronidasehemmenden Substanzen durch das Adrenolytikum Ergotamin und den Ganglienblocker Pendiomid aufgehoben werden kann. Auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins wurde nach M a t h i e s, G l ü c k, P o u l a n t z a s und S c h m i d t ¹¹ durch Ergotamin blockiert. Untersuchungen über die Beeinflussung der Hyaluronidasehemmung des Adrenalins durch Ganglienblocker lagen bisher nicht vor. Aus den bisher bekannten

Untersuchungsergebnissen wurde geschlossen, daß Ergotamin die aus dem Nebennierenmark freigesetzten Katecholamine im Sinne der bekannten Wirkungsumkehr beeinflusst, während die Ganglienblocker nach E i c h h o l t z ¹³ das Nebennierenmark selbst blockieren. In weiteren Untersuchungen von M a t h i e s und S c h l i e r f ¹⁴ wurde in differenzierten Versuchsanordnungen gezeigt, daß nicht eine direkte Katecholaminwirkung hinsichtlich ihres hyaluronidasehemmenden Effektes vorliegt, sondern, daß die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität erst auftritt, wenn das durch vorherige Katecholaminfreisetzung erhöhte Blutspiegelniveau auf niedrige Werte absinkt. Es wurde daher angenommen, daß im Anschluß an die Katecholaminwirkung weitere Faktoren am Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen beteiligt sind. Hier wurden körpereigene Stoffe in Betracht gezogen, deren hyaluronidasehemmende Wirkung in vivo bzw. in vitro bereits bekannt ist. Ein hyaluronidasehemmender Effekt wurde sowohl dem Heparin (von C a n e g h e m , M a r x und S p i e r ¹⁵ und P a n t l i t s c h k o und K a i s e r ¹⁶) als auch dem Histamin (G l i c k und K a u f m a n n ¹⁷) zugeschrieben. Es war demnach zu versuchen, diesen Effekt mit unserer Versuchsordnung zu reproduzieren.

Außerdem sollten Untersuchungen darüber angestellt werden, in welcher Weise Heparin inaktivierende Stoffe und Antihistaminika die Hyaluronidasehemmung des Heparins, Histamins, Adrenalins und der genannten antirheumatischen und hyaluronidasehemmenden Substanzen beeinflussen. Außerdem war zu untersuchen, welchen Einfluß die Adrenalektomie auf eine etwaige hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins und des Histamins ausübt. Schließlich sollte geprüft werden, ob die gleichzeitige Applikation mehrerer, vermutlich am Wirkungsablauf der Hyaluronidasehemmung beteiligter Faktoren auffallende Verhältnisse ergibt. Im Rahmen dieser Fragestellungen wurden in der vorgelegten Arbeit die in folgendem näher geschilderten Versuchsreihen durchgeführt.

Eigene Versuche

Methodik

Für die Versuche wurden männliche, weiße Ratten im Gewicht von 150 g. - 250 g. verwendet. Zur Bestimmung der Hyaluronidaseaktivität diente der gleiche Spreading-Test, der bereits bei anderen Versuchen ¹⁻⁸ mit analoger Fragestellung verwandt wurde. Es wurde dabei in die Bauchhaut der Versuchstiere je eine reine Farbstoff-Quaddel und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt, deren Fläche, 10' nach dem Setzen, als Maß für die Diffusionsgeschwindigkeit der Quaddelsubstanzen diente. Diese Ausbreitung wurde planimetrisch in mm² bestimmt. Das Setzen dieses Quaddelpaares wurde zunächst bei den noch unbehandelten Tieren vorgenommen (Bestimmung des Normalwertes der Diffusionsgeschwindigkeit), außerdem noch zu zwei festgesetzten Zeiten nach Belastung der Tiere mit den jeweiligen Prüfsubstanzen. Die Quaddelpaare nach Belastung der Tiere dienten zur Bestimmung der Veränderung in der Hyaluronidaseaktivität unter den Bedingungen des jeweiligen Experimentes. Ein hyaluronidasehemmender Effekt der applizierten Substanzen bzw. der applizierten Kombinationen von Substanzen liegt dann vor, wenn die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln nach Belastung wesentlich kleiner sind als die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln vor Belastung. Die beschränkte Größe der Bauchhaut der Versuchstiere gestattet es nur, maximal 3 Quaddelpaare zu setzen. Um den zeitlichen Ablauf des physiologischen Geschehens experimentell erfassen zu können, war es daher notwendig, den gleichen Versuch an mehreren Tiergruppen zu wiederholen, wobei die Bestimmung der Hyaluronidaseaktivität nach Belastung an den verschiedenen Tiergruppen zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte.

Die Quaddeln wurden mit einer scharfen, dünnen Kanüle in die mit Pilca schonend enthaarte Bauchhaut streng intracutan gesetzt. Als Farbstoff diente eine 0,6 %-ige Evans-Blue-Lösung. Bei Verwendung von Hyaluronidase (Kinetin) wurde eine Trockenampulle, enthaltend 10 Schering-Einheiten = 150 IE., in 2 ccm der 0,6 %-igen Farbstofflösung gelöst, so daß bei der Injektion von 0,1 ccm 0,75 Schering-Einheiten zur Wirkung kamen.

Die Adrenalektomien wurden in Äthernarkose durchgeführt. Die adrenalektomierten Tiere wurden 48 Stunden nach der Operation in Versuch genommen, da nach den Untersuchungen von K a r g ¹⁵ auf Grund von Messungen des nebennierenbedingten Grundumsatzes und der Ergebnisse des Thorn-Testes in dieser Zeit eine Regeneration von funktionssüchtigem akzessorischem Nebennierengewebe kaum zu befürchten ist.

1. Versuchsreihe

Es wurden zunächst bei intakten Tieren reine Farbstoffquaddeln und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in oben angegebener Zusammensetzung gesetzt und deren Ausbreitung nach Ablauf von 10' gemessen. Sodann wurden 1,5 IE/100 g. Heparin i.v. (in die Femoralvene) injiziert, wobei die Beendigung der Injektion als Zeitpunkt der Injektion angesehen wurde. 10 Minuten und 20 Minuten nach der Heparin-Injektion wurde erneut je eine Farbstoff- und Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Die ebenfalls jeweils nach 10 Minuten nach der oben angegebenen Methode gemessene Ausbreitung wurde mit den Werten von Heparin-Injektion nach unten angegebener Rechnungsweise in Beziehung gesetzt. Es ergab sich eine Hyaluronidasehemmung von 47,5 % bzw. 50,9 %, 10' bzw. 20' p. Inj. (Tabelle 1 und 12 und 23).

2. Versuchsreihe

In dieser Reihe wurde bei sonst gleicher Versuchsanordnung die Hyaluronidasehemmung von Heparin an adrenalektomierten Tieren mit einer Dosis von 1,5 IE/100 g. festgestellt, und zwar 10' und 30' p. Inj. Die Hyaluronidasehemmung betrug 11,3 % bzw. - 1,2 % (Tabelle 2 und 13 und 24).

3. Versuchsreihe

Bei sonst gleicher Versuchsanordnung wurde die Hyaluronidasehemmung von Heparin an adrenalektomierten Tieren mit einer Dosis von 15 IE/100 g. festgestellt, und zwar 10' und 20' p. Inj., wofür sich eine Hyaluronidasehemmung von 16,0 % bzw. 13,1 % ergab. (Tabelle 3 und 14 und 25).

4. Versuchsreihe

Als Prüfsubstanz diente Histamin in der Dosis von $1,5 \mu\text{g}/100 \text{ g.}$, das intakten Tieren injiziert wurde. Es ergab sich eine Hyaluronidasehemmung von 30,1 % bzw. 32,1 %, 20' bzw. 40' p. Inj. (Tabelle 4 und 15 und 26).

5. Versuchsreihe

Die Injektion von Histamin erfolgte bei sonst gleicher Versuchsanordnung bei adrenaletomierten Tieren. Die Hyaluronidaseaktivität wurde 10' und 30' p. Inj. (Tabelle 5a) und 20' und 40' p. Inj. (Tabelle 5b) gemessen. Es ergab sich eine sehr geringe Hyaluronidasehemmung von 8,5 % bzw. 0,9 % (Tabelle 5a), und 5,7 % bzw. 17,3 % (Tabelle 5b).

6. Versuchsreihe

Es wurden Histamin und Heparin kombiniert, d.h. in getrennten Spritzen wurden die Prüfsubstanzen unmittelbar hintereinander injiziert. Die Hyaluronidaseaktivität wurde 10' und 30' p. Inj. (Tabelle 6a) und 20' und 40' p. Inj. (Tabelle 6b) gemessen; mit -0,8 % und -1,0 % (Tabelle 6a) und 8,6 % und -0,2 % (Tabelle 6b) ergab sich durchwegs keine gesicherte Hyaluronidasehemmung. (Tabellen 6a, 6b, 17a, 28a und 28b).

7. Versuchsreihe

In dieser Reihe wurden Heparin und Adrenalin kombiniert und die Hyaluronidaseaktivität 10' und 15' p. Inj. (Tabelle 7a) gemessen, wobei sich eine Hyaluronidasehemmung von 45,8 % und 46,5 % ergab; die entsprechenden Werte 20' und 40' p. Inj. (Tabelle 7b) waren 59,0 % bzw. 44,5 % (Tabellen 7a, 7b, 18a, 29a und 29b).

8. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurde der Ganglienblocker Pendiomid dem Heparin vorausgeschickt, d.h. es wurde, nachdem die Ausbreitung der Leerquaddel gemessen war, 5 mg Pendiomid/100 g. und 30' später eine Heparin-Injektion ($1,5 \text{ IE.}/100 \text{ g.}$) vorgenommen. Die Hyaluronidaseaktivität wurde 10' und 20' nach der Heparin-Injektion ge-

messen; dabei ergab sich mit 5,7 % und 6,9 % keine nennenswerte Hyaluronidasehemmung (Tabellen 9, 20 und 31).

10. Versuchsreihe

Bei der gleichen Versuchsanordnung mit Pendiomid wurde Histamin 1,5 γ /100 g. injiziert. Die Hyaluronidasehemmung betrug 20' und 40' p. Inj. 38,2 % und 40,8 % (Tabelle 10, 21 und 32).

11. Versuchsreihe

Bei gleicher Versuchsanordnung mit Pendiomid wurde Adrenalin 1 γ /100 g. injiziert. Die Hyaluronidasehemmung betrug 20' und 40' p. Inj. 58,1 % bzw. 40,9 % (Tabelle 11, 22 und 33).

Tabelle 1.

Heparin, bei intakten Tieren Dosis 1,5 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	20' p. Inj.
1.	195 g.	F	140	127	124
		F+H	258	200	190
2.	215 g.	F	138	137	134
		F+H	210	176	171
3.	200 g.	F	134	128	129
		F+H	214	169	164
4.	230 g.	F	130	131	121
		F+H	240	180	188
5.	220 g.	F	130	120	124
		F+H	234	190	185

(Für alle Tabellen: F = Farbstoffquaddel, F+H = Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel)

Tabelle 2.

Heparin, bei adrenalectomierten Tieren Dosis 1,5 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	20' p. Inj.
1.	145 g.	F	135	134	136
		F+H	218	199	218
2.	135 g.	F	132	137	138
		F+H	215	211	217
3.	155 g.	F	142	143	140
		F+H	228	223	229

Tabelle 3.

Heparin, bei adrenalectomierten Tieren Dosis 15 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	20' p. Inj.
1.	160 g.	F	139	137	135
		F+H	191	188	189
2.	175 g.	F	141	149	140
		F+H	221	205	204
3.	175 g.	F	119	110	115
		F+H	166	158	161
4.	145 f.	F	121	129	129
		F+H	180	169	173

Tabelle 4.

Histamin, bei intakten Tieren Dosis 1,5 γ /100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	20' p. Inj.	40' p. Inj.
1.	180 g.	F	130	108	108
		F+H	227	200	200
2.	175 g.	F	125	115	107
		F+H	215	175	170
3.	175 g.	F	120	117	109
		F+H	219	171	170
4.	165 g.	F	121	115	114
		F+H	220	203	200
5.	195 g.	F	146	120	115
		F+H	251	220	218

Tabelle 5a.

Histamin, bei adrenaletomierten Tieren Dosis 1,5 γ /100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	30' p. Inj.
1.	160 g.	F	115	115	114
		F+H	165	166	158
2.	185 g.	F	120	122	119
		F+H	190	185	189
3.	135 g.	F	115	116	118
		F+H	175	175	175
4.	145 g.	F	107	110	109
		F+H	171	165	176
5.	155 g.	F	119	115	118
		F+H	195	178	195

Tabelle 5b.

Histamin, bei adrenaletomierten Tieren Dosis 1,5 γ /100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	20' p. Inj.	40' p. Inj.
1.	150 g.	F	125	121	123
		F+H	194	191	180
2.	155 g.	F	128	122	124
		F+H	191	190	173
3.	185 g.	F	135	136	130
		F+H	205	202	193
4.	165 g.	F	120	125	124
		F+H	200	195	190
5.	165 g.	F	125	126	124
		F+H	208	200	198

Tabelle 6a.

Histamin und Heparin, bei intakten Tieren

Dosis 1,5 γ /100 g. bzw. 1,5 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	30' p. Inj.
1.	180 g.	F	140	145	145
		F+H	204	206	204
2.	195 g.	F	120	123	128
		F+H	173	179	175
3.	170 g.	F	141	148	135
		F+H	224	227	214
4.	175 g.	F	130	143	136
		F+H	210	213	218
5.	200 g.	F	128	118	120
		F+H	246	235	250

Tabelle 6b.

Histamin und Heparin, bei intakten Tieren

Dosis 1,5 γ /100 g. bzw. 1,5 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	20' p. Inj.	40' p. Inj.
1.	185 g.	F	129	120	132
		F+H	245	248	250
2.	165 g.	F	143	130	134
		F+H	241	230	249
3.	170 g.	F	139	129	138
		F+H	217	212	221
4.	155 g.	F	131	135	132
		F+H	228	204	210
5.	160 g.	F	131	129	139
		F+H	219	214	221

Tabelle 7a.

Adrenalin und Heparin, bei intakten Tieren

Dosis 1 γ /100 g. bzw. 1,5 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	15' p. Inj.
1.	225 g.	F	132	130	130
		F+H	220	179	187
2.	125 g.	F	124	128	123
		F+H	225	172	168
3.	115 g.	F	119	121	123
		F+H	215	170	169
4.	155 g.	F	130	129	127
		F+H	190	162	160
5.	230 g.	F	128	130	129
		F+H	225	190	186

Tabelle 7b.

Adrenalin und Heparin, bei intakten Tieren

Dosis 1 γ /100 g. bzw. 1,5 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	20' p. Inj.	40' p. Inj.
1.	165 g.	F	128	120	122
		F+H	207	158	163
2.	205 g.	F	118	121	117
		F+H	210	149	157
3.	175 g.	F	120	129	121
		F+H	200	146	169
4.	175 g.	F	120	121	123
		F+H	208	158	179
5.	200 g.	F	125	121	124
		F+H	212	174	179

Tabelle 8a.

Histamin und Adrenalin, bei intakten Tieren

Dosis 1,5 γ /100 g. bzw. 1 γ /100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	30' p. Inj.
1.	185 g.	F	126	129	122
		F+H	240	235	241
2.	175 g.	F	121	129	120
		F+H	240	245	250
3.	200 g.	F	122	120	119
		F+H	216	213	215
4.	180 g.	F	121	120	119
		F+H	203	205	205
5.	170 g.	F	121	122	120
		F+H	207	217	220
6.	145 g.	F	130	131	128
		F+H	268	261	263

Tabelle 8b.

Histamin und Adrenalin, bei intakten Tieren

Dosis 1,5 γ /100 g. bzw. 1 γ /100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	15' p. Inj.	40' p. Inj.
1.	200 g.	F	121	130	135
		F+H	200	202	210
2.	190 g.	F	125	144	130
		F+H	265	267	250
3.	175 g.	F	138	143	139
		F+H	240	247	242
4.	185 g.	F	129	130	130
		F+H	191	187	199
5.	220 g.	F	129	132	126
		F+H	222	219	221

Tabelle 9.

Ganglienblocker Pendiomid 30' vor Heparin, bei intakten Tieren

Pendiomid-Dosis 5 mg/100 g., Heparin 1,5 IE./100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	10' p. Inj.	20' p. Inj.
1.	175 g.	F	129	118	128
		F+H	254	250	242
2.	145 g.	F	119	120	125
		F+H	222	220	221
3.	150 g.	F	125	122	138
		F+H	200	191	188
4.	165 g.	F	120	121	120
		F+H	220	215	217
5.	170 g.	F	119	120	120
		F+H	208	200	202

Tabelle 10.

Ganglienblocker Pendiomid 30' vor Histamin, bei intakten Tieren

Pendiomid-Dosis 5 mg/100 g., Histamin 1,5 γ /100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	20' p. Inj.	40' p. Inj.
1.	190 g.	F	123	119	104
		F+H	221	168	160
2.	185 g.	F	128	108	100
		F+H	210	156	153
3.	170 g.	F	138	129	130
		F+H	224	200	200
4.	180 g.	F	140	123	120
		F+H	264	209	208
5.	205 g.	F	131	113	110
		F+H	230	208	206

Tabelle 11.

Ganglienblocker Pendiomid 30' vor Adrenalin, bei intakten Tieren

Pendiomid-Dosis 5 mg/100 g., Adrenalin 1 γ /100 g.

Nr.	Gewicht		Leerwerte	20' p. Inj.	40' p. Inj.
1.	215 g.	F	123	130	125
		F+H	202	161	178
2.	165 g.	F	130	130	121
		F+H	220	152	179
3.	170 g.	F	128	125	123
		F+H	223	174	181
4.	185 g.	F	123	123	121
		F+H	193	149	158
5.	175 g.	F	131	126	125
		F+H	210	168	180

Berechnung der prozentualen Hemmung

Zur Berechnung der prozentualen Hyaluronidasehemmung wurde die Ausbreitung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel vor Einwirkung der Prüfsubstanz einer 0 %igen Hemmung gleichgesetzt. Die Ausbreitung der reinen Farbstoffquaddel vor dem Versuch entspricht einer 100 %igen Hemmung der Hyaluronidaseaktivität, da theoretisch die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität die gleiche Ausbreitung aufweisen würde.

Unter Berücksichtigung dieser beiden Festpunkte wurde aus dem Verhältnis der Flächenausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zu verschiedenen Zeiten nach Applikation der Prüfsubstanz die Hemmung nach der Formel

$$\frac{F+H \text{ vor} - F+H \text{ nach}}{F+H \text{ vor} - F \text{ vor}} \times 100 = \%$$

berechnet. Die Farbstoffquaddel ohne Hyaluronidasebeimengung nach Einwirkung der untersuchten Substanz diente lediglich der statistischen Berechnung eines etwaigen Einflusses auf die Ausbreitung des Farbstoffes allein.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.

1. Statistisches Modell.

Soweit eine Versuchsreihe mehrere Tiergruppen umfaßt, erfolgte die statistische Auswertung getrennt nach den einzelnen Tiergruppen. Außerdem wurde innerhalb jeder Versuchsreihe bzw. innerhalb jeder Tiergruppe das Verhalten der beiden Quaddel-Typen (reine Farbstoff-Quaddel bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel) für sich untersucht, da dieses erfahrungsgemäß für die beiden Quaddeltypen sehr unterschiedlich ist. Beiden Untersuchungen wurde jedoch grundsätzlich das gleiche statistische Modell zugrunde gelegt.

Bei der Wahl des statistischen Modelles war zu berücksichtigen, daß der einzelne Meßwert einmal von dem Versuchstier V , an dem er bestimmt wurde, abhängt, zum anderen aber auch von dem Zeitpunkt t innerhalb der Versuchsreihe, an welchem er bestimmt wurde. (Dies gilt nur, solange man einen Quaddel-Typus für sich betrachtet; selbstverständlich hängt der Meßwert auch noch von dem Quaddel-Typus ab, zu dem er gehört). Um diese zweifache Abhängigkeit eines Meßwertes von dem Versuchstier V und der Zeit t zu berücksichtigen, wählten wir ein lineares statistisches Modell. Hierbei wird angenommen, daß der einzelne Meßwert $x(V, t)$ sich in folgender Weise darstellen läßt:

$$x(V, t) = a(V) + b(t) + e(V, t).$$

Es soll hierin $a(V)$ eine Konstante bedeuten, die ausschließlich von dem Versuchstier V abhängt, jedoch nicht von dem Zeitpunkt t , zu dem die Quaddel gesetzt wurde. Man kann $a(V)$ als "Reaktions-Niveau" des jeweiligen Versuchstieres interpretieren. $b(t)$ dagegen ist eine Konstante, die nur von dem Zeitpunkt t abhängt, zu dem die Quaddel gesetzt wurde, nicht jedoch von dem Versuchstier V . Diese Annahmen über die "Parameter" $a(V)$ und $b(t)$ des statistischen Modelles bedeuten, daß diese Parameter voneinander stochastisch unabhängig sind.

Die Größe $e(V, t)$ ist ein Ausdruck für die Abweichungen, die zwischen den tatsächlich beobachteten Meßwerten und denjenigen Werten besteht, die auf Grund des linearen statistischen Modelles zu erwarten sind. Es wird angenommen, daß die Größe $e(V, t)$ normal verteilt ist mit dem Erwartungswert 0 und der Varianz σ^2 .

Wäre $\sigma^2 = 0$, so würden die tatsächlich beobachteten Meßwerte mit den theoretisch zu erwartenden übereinstimmen. Die Varianz σ^2 ist somit ein Maß für den Versuchs-Fehler, gemessen an der Abweichung zwischen Modell und realem Sachverhalt. Dieser Versuchs-Fehler ist jedoch nicht ausschließlich als experimenteller Fehler zu werten; d.h. er entspricht nicht nur Mängeln in der Versuchs-Technik und der Versuchs-Durchführung. Vielmehr ist darin auch eine biologische Komponente enthalten, welche durch die individuelle Variabilität in der Reaktion der Tiere auf den experimentellen Eingriff bedingt ist.

Die Zweckmäßigkeit des gewählten statistischen Modelles hat sich aus verschiedenen anderen Untersuchungen 1-8, die früher durchgeführt wurden, erwiesen. Insbesondere beim Versuch am Menschen hat sich gezeigt, daß das von uns gewählte statistische Modell den realen Sachverhalt außerordentlich gut wiedergibt. Bei Tierversuchen, in denen es möglich war, zu dem gleichen Zeitpunkt von jedem Quaddel-Typus je 2 Quaddeln zu setzen (19), konnten wir zeigen, daß die Abweichung zwischen den Werten, die auf Grund des statistischen Modelles zu erwarten waren und den tatsächlich gemessenen Werten des experimentellen bzw. des biologischen Fehlers lagen. Allerdings hat sich gezeigt, daß im Tierversuch die Übereinstimmung zwischen dem realen Sachverhalt und dem statistischen Modell sehr wesentlich von der Substanz abhängt, die geprüft wird. Dies dürfte hauptsächlich auf die biologische Variabilität zwischen den Tieren zurückzuführen sein, deren Reaktion je nach der Prüfsubstanz mehr oder minder homogen ist.

Die Wahl des statistischen Modelles impliziert die Methode der statistischen Auswertung. Es wurden zunächst zweifache Varianz-Analysen durchgeführt, bei denen die Unterschiede in den "Reaktions-Niveaus" der Tiere untersucht wurden (Varianz zwischen den Tieren) und die Unterschiede zwischen den zu verschiedenen Zeiten gehörigen Parametern $b(t)$ (Varianz zwischen den Zeiten). Schließlich ergibt die zweifache Varianz-Analyse in Form der "Rest-Varianz" einen Schätzwert für den Versuchs-Fehler σ^2 .

Für die Fragestellung, die den Versuchen zugrunde lag, war nur wesentlich zu prüfen, ob zwischen den Parametern $b(t)$, die zu verschiedenen Zeitpunkten gehören, statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Ist dies der Fall, so bedeutet dies, daß der entsprechende Quaddel-Typus im Verlauf des Versuches statistisch gesicherte Änderungen in seiner Diffusions-Geschwindigkeit erfahren hat. Geprüft wird diese Frage mittels des Varianz-Quotienten-Tests (F-Test), in dem die "Varianz zwischen den Zeiten" mit der "Rest-Varianz" verglichen wird. Besitzt der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ zwischen diesen beiden Varianz-Komponenten in der zugehörigen F-Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit p , die nicht größer ist als 5 %, so kann als statistisch gesichert gelten, daß die zu verschiedenen Zeiten gehörigen Parameter $b(t)$ verschiedene Werte haben, d.h. daß sich die Diffusionsgeschwindigkeit des betreffenden Quaddel-Typus während des Versuches geändert hat. (p ist die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussagen; $p = 5 \%$ bedeutet eine schwache statistische Sicherung, ist p höchstens $= 1 \%$, so liegt eine ausreichende statistische Sicherung für die Aussage vor).

Um zu entscheiden, in welchem Ausmaße sich die Diffusionsgeschwindigkeit des jeweiligen Quaddel-Typus verändert hat, ist es notwendig, Schätzwerte für die Größe der Parameter $b(t)$, die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches gehören, zu gewinnen. Dies geschieht nach der "Methode der kleinsten Quadrate". Es bedeutet $\bar{x}_t$ das arithmetische Mittel aus allen Meßwerten, die innerhalb einer Tiergruppe zu dem gleichen Zeitpunkt für den gleichen Quaddel-Typus beobachtet wurden, insbesondere sei $\bar{x}_v$ das arithmetische Mittel der vor Beginn des Versuches beobachteten Normalwerte. Nach der "Methode der kleinsten Quadrate" ergibt sich dann als Schätzwert für den Parameter $b(t)$ der zum Zeitpunkt t des Versuches gehört:

$$b(t) = \bar{x}_t - \bar{x}_v .$$

Der Schätzwert für den Parameter $b(t)$ ist somit die Differenz zwischen dem arithmetischen Mittel, der zum Zeitpunkt t beobach-

teten Werte, und dem arithmetischen Mittel der Normalwerte. Die Größe des zum Zeitpunkt t gehörigen Parameters $b(t)$ gibt somit an, um welchen Betrag sich die Diffusionsgeschwindigkeit zu diesem Zeitpunkt gegenüber dem Normalwert verändert hat.

Da innerhalb einer Tiergruppe die Ausbreitung eines Quaddel-Typus zu 3 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt wurde, läuft die statistische Analyse der Versuchsergebnisse im Prinzip auf den simultanen Vergleich von 3 Mittelwerts-Differenzen hinaus. Ein solcher Vergleich läßt sich prinzipiell nur mittels einer Varianz-Analyse durchführen, bei der dann die Hypothese geprüft wird, daß die zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Parameter $b(t)$ untereinander gleich sind. Diese Hypothese ist zu verwerfen, wenn der zugehörige Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ in der zugehörigen Prüf-Verteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die nicht größer als 5 % ist. In diesem Falle ist als Alternativ-Hypothese anzunehmen, daß für mindestens einen Zeitpunkt t des Versuches der zugehörige Parameter $b(t)$ von 0 verschieden ist. Die Varianz-Analyse macht allerdings keine Aussage darüber, um welchen Parameter $b(t)$ bzw. um welchen Zeitpunkt es sich hierbei speziell handelt. Hierzu ist es notwendig, im Anschluß an die Varianz-Analyse einen weiteren Test durchzuführen, der speziell zur Prüfung solcher Fragen entwickelt worden ist (DUNCAN-Test). Hierbei wird unter Verwendung der in den Varianz-Analysen gewonnenen Rest-Varianzen und unter Berücksichtigung der Anordnung der Mittelwerte hinsichtlich ihrer Größe geprüft, welche der möglichen Mittelwerts-Differenzen statistisch gesichert von 0 verschieden sind. Der DUNCAN-Test kann allerdings nur dann durchgeführt werden, wenn durch die vorangegangenen Varianz-Analysen bereits gesichert ist, daß mindestens eine der Mittelwerts-Differenzen statistisch von 0 verschieden ist.

Entsprechend den soeben dargelegten Gedankengängen wurde die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse so vorgenommen, daß zunächst für jede Tiergruppe und jeden Quaddel-Typus die entsprechende Varianz-Analyse durchgeführt wurde und anschließend, sofern die Varianz-Analyse einen gesicherten Unterschied zwischen der Ausbreitung des Quaddel-Typus zu den verschiedenen Zeitpunkten ergab, mittels des DUNCAN-Tests geprüft, zu welchen Zeitpunkten gegen-

über dem Ausgangswert eine statistisch gesicherte Änderung der Diffusionsgeschwindigkeit des jeweiligen Quaddel-Typus vorliegt.

Neben dem Mittelwert $\bar{x}_t$ der zum Zeitpunkt t beobachteten Werte spielt auch noch die Varianz s^2 dieser Werte eine gewisse Rolle bei der Beurteilung der Versuchs-Ergebnisse. Für den Zeitpunkt vor Applikation einer Prüf-Substanz stellt diese Varianz s^2 ein Maß für den Unterschied in den Ausgangslagen der verschiedenen Versuchstiere dar. Wenn das gewählte statistische Modell dem realen Sachverhalt entspricht, so muß der Unterschied zwischen den zu verschiedenen Tieren gehörigen Meßwerten nach Applikation einer Prüfsubstanz den Unterschied vor Applikation entsprechen. Statistisch bedeutet dies, daß die Varianzen s^2 , die zu verschiedenen Zeitpunkten einer Versuchsreihe gehören, untereinander homogen sein müssen. Ob dies zutrifft, kann man mittels des BARTLETT-Tests nachprüfen. Es wird hierzu eine Prüfgröße $^2_{emp}$ errechnet, deren Überschreitungswahrscheinlichkeit in der Chi-Quadrat-Verteilung von $n = 2$ zur Beurteilung der Homogenität der untereinander verglichenen Varianzen s^2 dient. Ist diese Überschreitungswahrscheinlichkeit p nicht größer als 5 %, so wird dieses Ergebnis als ein Hinweis dafür angesehen, daß die verglichenen Varianzen untereinander homogen sind.

2. Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Das Ergebnis der Varianz-Analysen findet sich in den Tabellen 12 - 22. Es bedeutet in diesen Tabellen

- n : Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
- SAQ: Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- MAQ: Mittleres-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- $F_{emp.}$: Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Rest-Varianz;
- p : Überschreitungswahrscheinlichkeit, die $F_{emp.}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung höchstens zukommt, sofern diese nicht größer als 5 % ist.

Die Ergebnisse des DUNCAN-Tests finden sich in den Tabellen 23 - 33. Es bedeutet in diesen Tabellen

$\bar{x}_t$:	arithmetisches Mittel der zum Zeitpunkt t beobachteten Meßwerte;
s^2 :	Varianz zwischen den zum Zeitpunkt t beobachteten Meßwerte;
$\bar{x}_t - \bar{x}_v$:	Schätzwert für den zum Zeitpunkt t gehörigen Parameter $b(t)$, d.h. für die Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt t gegenüber dem Normalwert.

In der Spalte "Sicherung" dieser Tabellen ist die Irrtumswahrscheinlichkeit p vermerkt, mit welcher behauptet werden kann, der zum betreffenden Zeitpunkt gehörige Parameter $b(t)$ sei von 0 verschieden. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit wurde allerdings nur in denjenigen Fällen angegeben, in denen sie nicht größer als 5 % ist, da nur in diesen Fällen die Aussage als statistisch gesichert gelten kann. Die Tabellen enthalten schließlich noch in der Spalte "Hemmung" die prozentuale Hyaluronidase-Hemmung, die wir aus den Meßwerten der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zum Zeitpunkt t und den Normalwerten der reinen Farbstoff-Quaddel und der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel errechneten.

Im einzelnen ergab die statistische Auswertung der Versuche die nachstehenden Ergebnisse:

Versuchsreihe 1 (Heparin):

Aus den Varianz-Analysen ergibt sich, daß in dieser Versuchsreihe eine statistische hoch gesicherte Veränderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel und eine statistisch schwach gesicherte Veränderung der reinen Farbstoff-Quaddel eintritt. Aus der Größe der Schätzwerte für die Parameter $b(t)$ ergibt sich, daß es sich hierbei durchwegs um eine Hemmung der Diffusionsgeschwindigkeit handelt.

Das Ergebnis des BARTLETT-Tests entspricht bei dieser Versuchsreihe den Erwartungen.

Versuchsreihe 2 (Heparin, adrenalektomierte Tiere):

Weder bei der reinen Farbstoff-Quaddel noch bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel liegen, wie sich aus den Varianz-Analysen ergibt, statistisch gesicherte Veränderungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten vor. Nach Adrenalektomie bleibt somit die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins (1,5 I.E./100 g) aus.

Versuchsreihe 3 (Heparin, adrenalektomierte Tiere):

Die Varianz-Analysen ergeben bei dieser Versuchsreihe nur für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel gesicherte Unterschiede in den Diffusionsgeschwindigkeiten. Wie sich aus der Größe der Parameter $b(t)$ ergibt, handelt es sich hierbei um schwache Hemmungen der Hyaluronidase-Aktivität. Vergleicht man die Größe der Parameter $b(t)$ dieser Versuchsreihe mit den entsprechenden Parametern der Versuchsreihe 1 (15 I.E./100 g Heparin bei Normaltieren), so kann auch in diesem Falle behauptet werden, daß nach Adrenalektomie die hyaluronidasehemmende Aktivität des Heparins praktisch nicht mehr zur Geltung gelangen kann.

Versuchsreihe 4 (Histamin):

Aus den Varianz-Analysen dieser Versuchsreihe ergibt sich, daß sowohl für die reine Farbstoff-Quaddel als auch für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel hochgesicherte Veränderungen der Diffusionsgeschwindigkeit eintreten. Aus der Größe der Schätzwerte für die Parameter $b(t)$ ergibt sich, daß es sich hierbei ebenfalls um eine Verkleinerung der Diffusionsgeschwindigkeit handelt. Diese ist allerdings bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel wesentlich kleiner als bei den entsprechenden Versuchen mit Heparin. Dagegen ist die reine Farbstoff-Quaddel wesentlich stärker als bei den Heparin-Versuchen.

Das Ergebnis des BARTLETT-Tests entsprach auch hier den theoretischen Erwartungen.

Versuchsreihe 5 (Histamin, adrenaletomierte Tiere):

Lediglich für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel der Teilversuchsreihe b) ergeben sich aus den Varianz-Analysen statistisch hoch gesicherte Unterschiede in den Diffusionsgeschwindigkeiten. Die Größe der Parameter $b(t)$ zeigt, daß es sich hierbei primär um eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität zum Zeitpunkt 40' p.i. handelt. Bemerkenswert bei dieser Versuchsreihe ist, daß die Hyaluronidase-Aktivität bei 30' p.i. praktisch derjenigen des Normalwertes entsprach, daß dann aber zum Zeitpunkt 40' p.i. eine statistisch gesicherte Hemmung auftritt. Allerdings ist das Ausmaß dieser Hemmung wesentlich kleiner als das bei der Applikation von Histamin an Normaltieren.

Das Ergebnis des BARTLETT-Tests entsprach auch bei dieser Versuchsreihe den Erwartungen.

Versuchsreihe 6 (Heparin und Histamin):

Aus den Varianz-Analysen ergibt sich, daß weder für die reine Farbstoff-Quaddel, noch für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel Veränderungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten eintreten, die statistisch signifikant sind. Es muß somit angenommen werden, daß die geringfügigen Schwankungen, die in den Größen dieser beiden Quaddel-Typen tatsächlich beobachtet wurden, rein zufälliger Natur sind.

Auch bei dieser Versuchsreihe ergab der BARTLETT-Test das erwartete Ergebnis.

Versuchsreihe 7 (Heparin und Adrenalin):

Bei dieser Versuchsreihe ergaben die Varianz-Analysen, daß nur bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel statistisch gesicherte Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit auftreten. Die Schätzwerte für die Parameter $b(t)$ zeigen, daß es sich hierbei um eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität handelt, die bereits 10' p.i. voll wirksam wird.

Der BARTLETT-Test liefert keinen Hinweis dafür, daß die Varianzen s^2 untereinander nicht homogen seien.

Versuchsreihe 8 (Histamin und Adrenalin):

Die Varianz-Analysen für diese Versuchsreihe zeigen, daß nur bei der reinen Farbstoff-Quaddel der Teilversuchsreihe a) statistisch schwach gesicherte Veränderungen nachweisbar sind. Die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel weist dagegen nur zufällige Schwankungen ihrer Diffusionsgeschwindigkeit auf. Aus der Größe der Schätzwerte für die Parameter $b(t)$ ergibt sich, daß die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel praktisch während des gesamten Versuches konstant ist, d.h., daß ihre Diffusionsgeschwindigkeit während des ganzen Versuches dem Normalwert entspricht, während die reine Farbstoff-Quaddel eine geringfügige Erhöhung ihrer Diffusionsgeschwindigkeit aufweist. Bei der reinen Farbstoff-Quaddel ergibt sich nur ein gesicherter Abfall zwischen den Zeitpunkten 10' und 30', gegenüber dem Normalwert ist eine gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit nachweisbar.

Versuchsreihe 9 (Pendiomid und Heparin):

Aus den Varianz-Analysen zu dieser Versuchsreihe ergibt sich, daß nur bei der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel eine statistisch schwach gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit nachweisbar ist. Aus der Größe der Schätzwerte für den Parameter $b(t)$ ergibt sich, daß es sich hierbei um eine geringfügige Verminderung gegenüber dem Normalwert handelt. Ein Vergleich mit den Schätzwerten für die Parameter $b(t)$ der Versuchsreihe 1 zeigt, daß durch die simultane Anwendung von Heparin und Pendiomid die hyaluronidasehemmende Aktivität des reinen Heparins erheblich herabgesetzt worden ist. Praktisch kann von einer Blockade der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Heparins gesprochen werden. Bei der reinen Farbstoff-Quaddel ergibt sich bei dieser Versuchsreihe aus dem BARTLETT-Test ein Hinweis auf die Inhomogenität der Varianzen s^2 . Es erscheint uns jedoch berechtigt, dies als einen zufälligen Verteilungs-Effekt anzusehen, wie er bei der Vielzahl der von uns durchgeführten Tests durchaus einmal eintreten muß. Es kann also behauptet werden, daß auch bei dieser Versuchsreihe der BARTLETT-Test das erwartete Ergebnis geliefert hat.

Versuchsreihe 10 (Pendiomid und Histamin):

Auf Grund der Ergebnisse der Varianz-Analyse liegen bei dieser Versuchsreihe statistisch hoch gesicherte Veränderungen der Diffusionsgeschwindigkeiten sowohl bei der reinen Farbstoff-Quaddel, als auch bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor. Wie sich aus der Größe der Schätzwerte für die Parameter $b(t)$ ergibt, handelt es sich hierbei um eine Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeiten beider Quaddel-Typen. Diese sind für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bei der vorliegenden Versuchsreihe sogar größer, als die entsprechenden Werte bei der alleinigen Applikation von Histamin (Versuchsreihe 4). Im Gegensatz zu dem oben diskutierten Ergebnis über Heparin bewirkt somit die kombinierte Applikation von Pendiomid und Histamin keine Blockade der hyaluronidase-hemmenden Wirkung des reinen Histamins; es hat sogar den Anschein, als ob bei der kombinierten Applikation eine noch stärkere Hyaluronidase-Hemmung eintritt, als bei der alleinigen Applikation von Histamin.

Versuchsreihe 11 (Pendiomid und Adrenalin):

Hier liegt nur für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel eine statistisch gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit vor. Es handelt sich hierbei um eine Hemmung dieser Diffusionsgeschwindigkeit, wie sich aus der Größe der Schätzwerte für die Parameter $b(t)$ ergibt.

Der BARTLETT-Test lieferte bei dieser Versuchsreihe ebenfalls das erwartete Ergebnis.

Tabelle 12.

1,5 I.E./100 g HEPARIN

10' und 20'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	227	56*7	3*99	5 %
Zwischen Zeiten	2	171	85*5	6*02	5 %
Rest - Varianz	8	114	14*2		
Gesamt - Varianz	14	512	36*6		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0*266$; p = 80 %

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.305	576*2	12*77	0*1 %
Zwischen Zeiten	2	8.329	4.164*5	92*34	0*1 %
Rest - Varianz	8	361	45*1		
Gesamt - Varianz	14	10.995	7.853*6		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1*509$; p = 30 %

Tabelle 13.

Adrenalektomierte Tiere
1,5 I.E./100 g. HEPARIN
10' und 20'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	2	81	40*5	7*79	5 %
Zwischen Zeiten	2	6	3*0	-	
Rest - Varianz	4	21	5*2		
Gesamt - Varianz	8	108	13*5		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1*621$; p = 30 %

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	2	384	192*0	9*06	5 %
Zwischen Zeiten	2	195	97*5	4*60	-
Rest-Varianz	4	85	21*2		
Gesamt - Varianz	8	664	83*0		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0*975$; p = 50 %

Tabelle 14.

Adrenalektomierte Tiere

15 I.E./100 g. HEPARIN

10' und 20'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.425	475°0	21°30	1 %
Zwischen Zeiten	2	5	2°5	-	
Rest - Varianz	6	234	22°3		
Gesamt - Varianz	11	1.564	142°2		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.627; p = 70 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	3.909	1.303°0	100°00	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	204	102°0	7°97	5 %
Rest - Varianz	7	77	12°8		
Gesamt - Varianz	11	4.190	380°9		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.153; p = 90 \%$$

Tabelle 15.

1.5 γ /100 g. HISTAMIN

20' und 40'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	307	76°7	2°25	-
Zwischen Zeiten	2	860	430°0	12°61	1 %
Rest - Varianz	8	273	34°1		
Gesamt - Varianz	14	1.440	102°8		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 5°542$; p = 5 %

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	3.894	973°5	19°99	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	3.799	1.899°5	39°00	0°1 %
Rest - Varianz	8	390	48°7		
Gesamt - Varianz	14	8.083	577°3		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0°979$; p = 50 %

Tabelle 16a.

Adrenalektomierte Tiere

1,5 γ / 100 g HISTAMIN

10' und 30'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	224	56°0	19°31	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	1	0°5	-	
Rest - Varianz	8	23	2°9		
Gesamt - Varianz	14	248	17°7		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0°022; p = 98 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.539	384°7	24°82	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	88	44°0	2°84	-
Rest - Varianz	8	217	15°5		
Gesamt - Varianz	14	1.844	131°7		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 3°027; p = 20 \%$

Tabelle 16b.

Adrenalektomierte Tiere

1,5 μ / 100 g. HISTAMIN

20' und 40'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	4	238	59°5'	8°38'	1 %
Zwischen Zeiten	2	7	3°5'	-	
Rest - Varianz	8	57	7°1'		
Gesamt - Varianz	14	302	21°6'		

$n = 2$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1.993$; $p = 30 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	4	661	165°2'	19°43'	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	429	214°5'	25°23'	0°1 %
Rest - Varianz	8	68	8°5'		
Gesamt - Varianz	14	1.158	82°7'		

$n = 2$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1.537$; $p = 30 \%$

Tabelle 17a.

1,5 μ /100 g. HISTAMIN und 1,5 IE./100 g. HEPARIN

10' und 30'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.185	296°2	9°91	1 %
Zwischen Zeiten	2	35	17°5	-	
Rest - Varianz	8	239	29°9		
Gesamt - Varianz	14	1.459	104°2		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1°056; p = 50 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	7.418	1.854°4	55°86	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	2	1°0	-	
Rest - Varianz	8	239	29°9		
Gesamt - Varianz	14	7.686	549°0		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0°232; p = 80 \%$$

Tabelle 17b.

1,5 μ /100 g. HISTAMIN und 1,5 I.E./100 g. HEPARIN

20' und 40'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	145	36*2	1*77	-
Zwischen Zeiten	2	139	64*5	3*16	-
Rest - Varianz	8	163	20*4		
Gesamt - Varianz	14	437	31*2		

$n = 2$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1*592$; $p = 30 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.858	714*5	17*21	0*1 %
Zwischen Zeiten	2	241	120*5	2*90	-
Rest - Varianz	8	332	41*5		
Gesamt - Varianz	14	3.431	245*1		

$n = 2$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0*585$; $p = 70 \%$

Tabelle 18a.

1,5 I.E./100 g. HEPARIN und 1 γ /100 g. ADRENALIN

10' und 15'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	180	45°0	12°86	1 %
Zwischen Zeiten	2	4	2°0	-	
Rest - Varianz	8	28	3°5		
Gesamt - Varianz	14	212	15°1		

$n = 2$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0.667$; $p = 70 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.552	388°0	9°95	1 %
Zwischen Zeiten	2	5.522	2.761°0	70°79	0.1 %
Rest - Varianz	8	312	39°0		
Gesamt - Varianz	14	7.386	527°6		

$n = 2$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0.433$; $p = 80 \%$

Tabelle 18b.

1,5 I.E./100 g. HEPARIN und 1 μ /100 g. ADRENALIN

20' und 40'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	51	12*7	-	
Zwischen Zeiten	2	3	1*5	-	
Rest - Varianz	8	102	12*7		
Gesamt - Varianz	14	156	11*1		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1*106; p = 50 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	601	150*2	3*57	5 %
Zwischen Zeiten	2	6.897	3.448*5	81*91	0*1 %
Rest - Varianz	8	337	42*1		
Gesamt - Varianz	14	7.835	559*6		

Tabelle 19a.

1,5 μ /100 g. HISTAMIN und 1 μ /100 g. ADRENALIN

10' und 30'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	213	42*6	9*90	1 %
Zwischen Zeiten	2	44	22*0	5*11	5 %
Rest - Varianz	10	43	4*3		
Gesamt - Varianz	17	300	17*6		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1*155; p = 50 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	7.754	1.550*8	100*00	0*1 %
Zwischen Zeiten	2	40	20*0	1*27	-
Rest - Varianz	10	157	15*7		
Gesamt - Varianz	17	7.951	467*7		

$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0*118; p = 90 \%$

Tabelle 19b.

1,5 γ / 100 g. HISTAMIN und 1 γ / 100 g. ADRENALIN

15' und 40'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	272	68°0	2°87	-
Zwischen Zeiten	2	137	68°5	2°89	-
Rest - Varianz	8	190	23°7		
Gesamt-Varianz	14	599	42°8		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0°372$; p = 80 %

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	9.357	2.339°2	56°37	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	3	1°5	-	
Rest - Varianz	8	332	41°5		
Gesamt - Varianz	14	9.692	692°3		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0°743$; p = 50 %

Tabelle 20.

5 mg/100 g. PENDIOMID und 1,5 I.E./100 g. HEPARIN

Pendiomid 30' vor Heparin

10' und 20'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	160	40°0	2°15	-
Zwischen Zeiten	2	92	46°0	2°47	-
Rest - Varianz	9	149	18°6		
Gesamt-Varianz	14	401	28°6		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 8.312; p = 1 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	5.344	1.336°0	100°00	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	132	66°0	7°67	5 %
Rest - Varianz	8	69	8°6		
Gesamt - Varianz	14	5.545	396°1		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.055; p = 95 \%$$

Tabelle 21.

5 mg/100 g. PENDIOMID und 1,5 g. HISTAMIN

Pendiomid 30' vor Histamin
20' und 40'

Farbstoff - Quaddel

Varianz - Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	885	221*2	9*79	1 %
Zwischen Zeiten	2	975	487*5	21*57	0*1 %
Rest - Varianz	8	181	22*6		
Gesamt - Varianz	14	2.041	145*8		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1*402$; p = 30 %

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	6.059	1.514*7	14*00	0*1 %
Zwischen Zeiten	2	6.183	3.091*5	28*57	0*1 %
Rest - Varianz	8	866	108*2		
Gesamt - Varianz	14	13.108	936*3		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0*285$; p = 80 %

Tabelle 22.

5 mg/100 g. PENDIOMID und 1 μ /100 g. ADRENALIN

Pendiomid 30' vor Adrenalin
20' und 40'

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	48	12°0	1°48	-
Zwischen Zeiten	2	51	25°5	3°15	-
Rest - Varianz	8	65	8°1		
Gesamt - Varianz	14	164	11°7		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1.055$; p = 50 %

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.111	277°7	6°77	5 %
Zwischen Zeiten	2	6.287	3.143°5	76°67	0°1 %
Rest - Varianz	8	328	41°0		
Gesamt - Varianz	14	7.726	551°8		

n = 2; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0.265$; p = 80 %

Tabelle 23.

1,5 I.E./100 g. HEPARIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	134	21			
H_v	231	387			
$E_{10'}$	128	38	- 6		5 %
$H_{10'}$	183	148	- 48	47.5 %	1 %
$E_{20'}$	126	26	- 8		5 %
$H_{20'}$	180	131	- 51	50.9 %	1 %

Tabelle 24.

Adrenalektomierte Tiere

1,5 I.E./100 g. HEPARIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	136	26			
H_v	220	46			
$E_{10'}$	138	21	+ 2		
$H_{10'}$	211	144	- 9	11.3 %	-
$E_{30'}$	138	4	+ 2		-
$H_{30'}$	221	44	+ 1	- 1.2 %	

Tabelle 25.

15 I.E./100 g. HEPARIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	130	134			
H_v	189	546			
$E_{10'}$	131	268	+ 1		
$H_{10'}$	180	431	- 9	16°0 %	5 %
$E_{20'}$	130	117	0		-
$H_{20'}$	182	351	- 7	13°1 %	5 %

Tabelle 26.

1,5 γ /100 g. HISTAMIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	128	112			
H_v	226	208			
$E_{20'}$	115	19	- 13		1 %
$H_{20'}$	194	421	- 32	30°1 %	1 %
$E_{40'}$	111	13	- 17		1 %
$H_{40'}$	192	443	- 34	32°1 %	1 %

Tabelle 27a.

Adrenalektomierte Tiere

1,5 γ /100 g. HISTAMIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	115	26			
H_v	179	163			
$E_{10'}$	116	18	+ 1		-
$H_{10'}$	174	71	- 5	8.5 %	-
$E_{30'}$	116	17	+ 1		-
$H_{30'}$	179	205	0	0.9 %	-

Tabelle 27b.

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	127	30			
H_v	200	51			
$E_{20'}$	126	35	- 1		-
$H_{20'}$	196	28	- 4	5.7 %	-
$E_{40'}$	125	8	- 2		-
$H_{40'}$	187	103	- 13	17.3 %	1 %

Tabelle 28a.

1,5 γ /100 gr. HISTAMIN und 1,5 I.E./100 gr. HEPARIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	132	77			
H_v	211	722			
$E_{10'}$	135	191	+ 3		-
$H_{10'}$	212	470	+ 1	- 0.8 %	-
$E_{30'}$	132	88	0		-
$H_{30'}$	212	729	+ 1	- 1.0 %	-

Tabelle 28b.

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	135	37			
H_v	230	160			
$E_{20'}$	129	29	- 6		-
$H_{20'}$	122	307	- 8	8.6 %	-
$E_{40'}$	135	11	0		-
$H_{40'}$	230	331	0	- 0.2 %	-

Tabelle 29a.

1,5 I.E./100 g. HEPARIN und 1 γ /100 g. ADRENALIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	127	27			
H_v	215	212			
$E_{10'}$	128	14	+ 1		-
$H_{10'}$	175	111	- 40	45*8 %	1 %
$E_{15'}$	127	11	- 41	46*5 %	1 %

Tabelle 29b.

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	122	17			
H_v	208	21			
$E_{20'}$	122	14	0		-
$H_{20'}$	157	119	- 51	59*0 %	1 %
$E_{40'}$	121	7	- 1		-
$H_{40'}$	169	95	- 39	44*5 %	1 %

Tabelle 30a.

1,5 μ /100 g. HISTAMIN und 1 μ /100 g. ADRENALIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	123	13			
H_v	229	618			
$E_{10'}$	125	25	+ 2		-
$H_{10'}$	229	458	0	- 0.3 %	-
$E_{30'}$	121	12	- 2		-
$H_{30'}$	232	505	+ 3	- 3.1 %	-

Tabelle 30b.

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	128	40			
H_v	224	901			
$E_{15'}$	136	50	+ 8		-
$H_{15'}$	224	1.064	0	- 0.9 %	-
$E_{40'}$	132	25	+ 4		-
$H_{40'}$	224	457	0	- 0.9 %	-

Tabelle 31.

5 mg/100 g. PENDIOMID und 1,5 I.E./100 g. HEPARIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	122	20			
H_v	221	425			
$E_{10'}$	120	2	- 2		-
$H_{10'}$	215	513	- 6	5·7 %	5 %
$E_{20'}$	126	55	+ 4		-
$H_{20'}$	214	415	- 7	6·9 %	5 %

Tabelle 32.

5 mg/100 g. PENDIOMID und 1,5 γ /100 g. HISTAMIN

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	132	49			
H_v	230	418			
$E_{20'}$	118	68	- 14		1 %
$H_{20'}$	188	602	- 42	38·2 %	1 %
$E_{40'}$	113	149	- 19		1 %
$H_{40'}$	185	711	- 45	40·8 %	1 %

Tabelle 33.

5 mg/100 g. PENDIOMID und 1 μ /100 g. ADRENALIN

Pendiomid 30' vor Adrenalin

20' und 40'

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	127	14			
H_v	210	155			
$E_{20'}$	127	10	0		
$H_{20'}$	161	111	- 49	58*1 %	1 %
$E_{40'}$	123	4	- 4		-
$H_{40'}$	175	94	- 35	40*9 %	1 %

Diskussion

Die Versuchsergebnisse zeigen zunächst, daß Heparin und Histamin in der von uns gewählten Versuchsanordnung eine Hemmung des durch Hyaluronidase bewirkten Spreadings herbeiführen. Damit erscheint eine Beteiligung am Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen möglich, zumal nach Untersuchungen von Hristoforis²⁰, Maxein²¹, Kontis²², Glück²⁵ und Poulantz²⁴ die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins, des Adrenalins, Natriumsalzyates, Oestronsulfates, des Prednisolons und der Moorbäder durch das Heparin inaktivierende Protaminsulfat und nach Kontis²² und Ahlheim²⁵ die Hyaluronidasehemmung des Histamins, Adrenalins sowie der gleichen primär hyaluronidashemmenden Stoffe durch das Antihistaminikum Avil blockiert wird.

Die mit 50,9 %²⁰ nach i. v. Injektion von 1,5 I.E. Heparin/100 g. deutliche Hyaluronidasehemmung des Heparins ist bei adrenaletomierten Tieren bei gleicher Heparindosierung nicht vorhanden und auch bei zehnfach höherer Dosierung von Heparin nur sehr gering und mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % belastet. Maxein²¹ fand in gleichgelegten Untersuchungen bereits in der Dosierung von 1,5 I.E. Heparin eine gesicherte Hyaluronidase-Hemmung auch bei adrenaletomierten Ratten, die jedoch gegenüber den intakten Ratten stark vermindert war. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse kann gesagt werden, daß die Adrenalectomie zweifellos einen Einfluß auf die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins ausübt, ohne daß die Anwesenheit der Nebenniere als unbedingte Voraussetzung für die Wirkung angesehen werden darf. Damit ist aber auch nicht zu beweisen, daß eine Heparinwirkung erst im Anschluß an den Adrenalineffekt erfolgt. Es kann sich jedoch auch um komplizierte und nicht übersehbare Wechselwirkungen handeln.

Etwas eindeutiger liegen die Verhältnisse bei Histamin, das eine statistisch ebenfalls noch gesicherte Hyaluronidase-Hemmung bei

intakten Tieren zeigte, die bei adrenalektomierten Tieren nicht nachgewiesen werden konnte. Damit ist eine Histaminwirkung im Anschluß an eine Katecholaminwirkung unwahrscheinlich. Da nach *Hristoforis*²⁰ ein Antihistaminikum jedoch auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins blockiert, kann nicht angenommen werden, daß eine Adrenalinfreisetzung erst im Anschluß an eine Histaminwirkung erfolgt. Wenn man eine Mitwirkung sowohl des Adrenalins als auch des Histamins bei Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung annehmen will, so kommen hier ebenfalls noch nicht näher bekannte Wechselwirkungen in Frage.

Interessant und vorläufig nicht zu erklären ist der Befund eines Ausbleibens der Hyaluronidasehemmung, wenn Heparin und Histamin aus zwei verschiedenen Spritzen unmittelbar hintereinander, also praktisch gleichzeitig injiziert werden. Dabei ist es offenbar nicht von Bedeutung, welche der beiden Substanzen zuerst injiziert wird.

*Mathies*²⁶ hatte ursprünglich eine gleichzeitige Freisetzung von Heparin und Histamin aus den Mastzellen, in denen diese nach *Werle* und *Amann*²⁷ chemisch aneinander gebunden sind, im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen angenommen. Gegen ein solches Verhalten spricht aber die Wirkungslosigkeit gleichzeitig injizierten Heparins und Histamins im Hinblick auf die Hyaluronidase-Aktivität. Ein unterschiedliches Verhalten der beiden Substanzen kommt auch bereits in den erwähnten Versuchsergebnissen der Wirkung des Heparins bzw. Histamins bei intakten bzw. adrenalektomierten Ratten und nach vorheriger Gabe von Adrenolytika zum Ausdruck. Auch die Befunde der vorgelegten Arbeit, daß Heparin nach vorheriger Injektion eines Ganglienblockers seine hyaluronidasehemmende Wirkung praktisch verliert, würde für eine über das Nebennierenmark laufende hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins sprechen, wenn man bedenkt, daß der hyaluronidasehemmende Effekt des Adrenalins durch Ganglienblocker nicht aufgehoben wird. Nicht in dieses Wirkungsschema einzuordnen ist allerdings der Befund, daß Histamin nach vorheriger Gabe eines Ganglienblockers seine hyaluronidasehemmende Wirkung

nicht einbüßt, obwohl bei adrenaletomierten Tieren nach Histamin keine Hyaluronidasehemmung sichtbar ist.

Wenn Heparin und Adrenalin simultan injiziert werden, ergibt sich der erwartete Befund einer hyaluronidasehemmenden Wirkung, die auch beide Substanzen bei alleiniger Injektion zeigen. Dagegen bleibt die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins und Adrenalins aus, wenn diese beiden Substanzen im Tierexperiment unmittelbar hintereinander iv. appliziert werden. Daraus kann gefolgert werden, daß jede Kombination von dem für sich allein hyaluronidasehemmend wirksamen Histamin mit einer der beiden anderen körpereigenen Substanzen Adrenalin oder Heparin, die beide für sich allein oder gemeinsam eine Hyaluronidasehemmung ergeben, die hyaluronidasehemmende Wirkung aufhebt. Eine Erklärung für dieses Verhalten kann vorerst nicht gegeben werden. Die Befunde stehen in gewissem Widerspruch zu den Untersuchungen von Kontis²² und Ahlheim²⁵, nach denen die hyaluronidasehemmende Wirkung der Salizylate, der Glukocortikoide, des Phenylbutazons, der Moorbäder und auch des Adrenalins und Histamins durch das Antihistiminikum Avil aufgehoben werden, wobei auch der hyaluronidasehemmende Effekt des Histamins durch Adrenolytika blockiert wird²². Auch wird die Hyaluronidasehemmung der Salizylate, der Glukocortikoide, des Phenylbutazons, der Moorbäder und auch des Adrenalins und Heparins durch das heparininaktivierende Protaminsulfat blockiert^{20-23, 28}, wobei auf der anderen Seite der hyaluronidasehemmende Effekt des Heparins nicht durch Adrenolytika aufgehoben werden kann²⁰. Es wird späteren Überlegungen nach Vorliegen weiterer Versuchsergebnisse vorbehalten bleiben müssen, eine Klärung des hier vorliegenden Wirkungsmechanismus zu bringen.

Zusammenfassung

Von den in vivo einzeln hyaluronidasehemmend wirksamen Substanzen Histamin, Heparin und Adrenalin wurden je zwei gleichzeitig injiziert. Es ergab sich, daß bei Kombinationen mit Histamin die erwartete Hyaluronidasehemmung jeweils ausbleibt. Eine vorangehende Adrenalektomie bewirkte bei Injektion von Heparin eine starke Senkung des hyaluronidasehemmenden Effektes, während die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins nach Adrenalektomie völlig aufgehoben wird.

Mit Hilfe von Pendiomid wurde der Einfluß eines Ganglienblockers auf die hyaluronidasehemmende Wirksamkeit von Histamin, Heparin und Adrenalin festgestellt, wobei sich zeigte, daß allein Heparin seine hyaluronidasehemmende Eigenschaft weitgehend verliert.

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H. und Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
- 2) Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 3) Mathies, H., Biechele, I. und Hartmann, M.: Ärztl. Forsch.
14 I/160 (1960)
- 4) Mathies, H.: Zschr. ges. Med. 131, 118 (1958)
- 5) Mathies, H. und v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk.
5, 503 (1958)
- 6) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
- 7) Mathies, H.: Pharmazie 14, 429 (1959)
- 8) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 9) Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 225 (1955), 14
- 10) Jung, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 11) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. und Schmidt, D.: Med.Exp. 1
64 (1959)
- 12) Mathies, H.: Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960)
- 13) Eichholtz, F.: Lehrbuch d. Pharmakol., Springer Berlin-
Göttingen-Heidelberg
- 14) Mathies, H. u. Schlierf, G.: in Vorbereitung
- 15) Caneghem, P. van, Marx, R. u. Spier, H.W.: Arch. exper. Path.
Pharmakol. Bd. 227 (1955), 149
- 16) Pantlitschko, M. u. Kaiser, E.: Bioch. Zschr. Bd. 322 (1951), 137
- 17) Glick, D. und Kaufmann, F.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 74,
279 (1950)
- 18) Karg, H.: Persönliche Mitteilung
- 19) Haupt, E.: Diss. München 1959
- 20) Hristoforis, A.: Diss. München in Vorbereitung
- 21) Maxein, H.: Diss. München 1958
- 22) Kontis, N.: Diss. München in Vorbereitung
- 23) Glück, A.: Diss. München 1958
- 24) Poulantzas, J.: Diss. München 1958
- 25) Ahlheim, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 26) Mathies, H.: Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 65. Kongreß 1959
- 27) Werle, E. und Amann, R.: Naturwissenschaften 42, 583 (1955)
- 28) Vogel, M.: Diss. München in Vorbereitung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. H. Mathies bin ich für die Anregungen zu dieser Arbeit und für die Unterstützung bei der Gestaltung zu besonderem Dank verbunden.

Außerdem darf ich Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich für die Beratung in der statistischen Auswertung und der Firma Schering A.G. für die Überlassung des eigens für Laborzwecke standardisierten und hochgereinigten Hyaluronidasepräparates (Kinetin) danken.

Lebenslauf

Am 18.12.1933 wurde ich in Wesel/Rh. geboren und kam 1938 mit meinen Eltern nach Aurich/Ostfriesland., wo ich von 1940 - 1944 die Volksschule besuchte. 1944 trat ich in das humanistische Gymnasium Ulricianum zu Aurich ein und machte dort im März 1954 das Abitur.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich in Münster das Studium der Germanistik, wechselte aber an derselben Universität im folgenden Sommersemester 1955 zum Medizinstudium über. Im Juli 1957 machte ich in Würzburg das ärztliche Vorexamen und studierte nach Studiensemestern wiederum in Münster und in Tübingen seit dem Wintersemester 1958/59 an der Universität München. Hier bestand ich am 12. Januar 1961 das ärztliche Staatsexamen.

